

Cân 1,00 g chế phẩm vào cốc có mỏ dung tích 250 ml và thêm 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 22,44 mg C₃₄H₅₄Cl₂N₁₀O₁₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

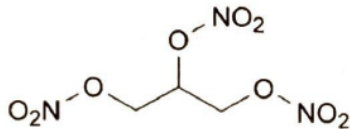
Loại thuốc

Sát trùng.

Chế phẩm

Dung dịch rửa, dung dịch súc miệng, gel hỗn hợp clorhexidin và lidocain.

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT



C₃H₅N₃O₉

P.t.l: 227,1

Dung dịch glyceryl trinitrat là dung dịch có chứa từ 1 % (kl/kl) đến 10 % (kl/kl) của propan-1,2,3-triyl trinitrat trong ethanol 96 %. Phải chứa từ 96,5 % đến 102,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng. Có thể trộn lẫn với aceton và ethanol. Glyceryl trinitrat nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, có thể trộn lẫn với aceton.

Chú ý: Để thực hiện các phép thử, khi pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat phải sử dụng ethanol khan nếu không các giọt glyceryl trinitrat nguyên chất có thể tách khỏi dung dịch. Sau phép thử, phần cần và dung dịch còn lại phải được đun nóng trên cách thủy với dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong 5 min.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của glyceryl trinitrat chuẩn.

Chuẩn bị mẫu bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm đã pha loãng nếu cần bằng ethanol (TT) để được dung dịch 1 % (kl/tt) glyceryl trinitrat, lên đĩa nén kali bromid. Bay hơi dung môi trong chân không.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (20 : 80).

Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg glyceryl trinitrat thành 100 ml bằng acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,05 ml dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn thành 1 ml bằng acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Phun bản mỏng bằng dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) mới pha. Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch

Pha loãng dung dịch chế phẩm đến nồng độ 1 % bằng ethanol (TT), nếu cần. Dung dịch thu được phải không được có màu đậm hơn màu của dung dịch mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất A (nitrat vô cơ)

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - acetone - toluen (15 : 30 : 60).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch chế phẩm. Pha loãng đến nồng độ 1 % với ethanol (TT), nếu cần.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg kali nitrat (TT) trong 1 ml nước rồi pha loãng thành 100 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được hơn 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí đến khi hết acid acetic, phun bằng dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT). Đặt bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 15 min rồi quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết nitrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat, tính theo kali nitrat).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước dùng cho sắc ký.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 5,0 mg glyceryl trinitrat trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Chú ý: Với dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ lớn hơn 1 % (kl/kl), pha loãng thành dung dịch có nồng độ 1 % bằng ethanol (TT) trước khi pha loãng bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 µl glyceryl trinitrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, C, D và E) thành 0,5 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	90	10
2 - 10	90 → 50	10 → 50
10 - 20	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo glyceryl trinitrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với glyceryl trinitrat (thời gian lưu khoảng 15,5 min): Tạp chất C khoảng 0,19; tạp chất B khoảng 0,21; tạp chất E khoảng 0,63; tạp chất D khoảng 0,65.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của tạp chất D ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất dựa vào nồng độ của glyceryl trinitrat trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất B: (2RS)-2,3-dihydroxypropyl nitrat.

Tạp chất C: 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl nitrat.

Tạp chất D: (2RS)-3-hydroxypropan-1,2-diyl dinitrat.

Tạp chất E: 2-hydroxypropan-1,3-diyl dinitrat.

Định lượng

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng dung dịch chế

phẩm tương ứng với khoảng 1,0 mg glyceryl trinitrat vào trong bình định mức dung tích 250,0 ml, thêm methanol (TT) tới vạch.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 70,0 mg natri nitrit (TT) trong methanol (TT) trong bình định mức dung tích 250,0 ml, thêm methanol (TT) tới vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 500,0 ml bằng methanol (TT).

Lần lượt lấy 10,0 ml dung dịch thử, 10,0 ml dung dịch đối chiếu và 10,0 ml methanol (TT) vào 3 bình định mức dung tích 50,0 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), đậy nắp, trộn đều, rồi để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm 10 ml dung dịch acid sulfanilic (TT) và 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), trộn đều. Sau đúng 4 min, thêm 10 ml dung dịch naphthylethylendiamin dihydrochlorid (TT) 0,1 %, pha loãng bằng nước đến vạch và trộn đều. Sau 10 min, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở 540 nm, sử dụng dung dịch trong bình định mức có chứa 10,0 ml methanol (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng phần trăm của glyceryl trinitrat trong chế phẩm bằng công thức:

$$\frac{A_T \times m_s \times C}{A_R \times m_T \times 60,8}$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

m_s là khối lượng cân của natri nitrit (mg).

C là hàm lượng phần trăm natri nitrit được sử dụng làm chất đối chiếu.

A_R là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

m_T là khối lượng cân của chế phẩm (mg).

Bảo quản

Bảo quản các dung dịch loãng (1 % kl/kl) tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 2 °C đến 15 °C.

Bảo quản các dung dịch đậm đặc hơn tránh ánh sáng ở nhiệt độ từ 15 °C đến 20 °C.

Nhãn

Phải ghi hàm lượng của glyceryl trinitrat.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.